

Artículo original

Descripción de la simétrica facial en pacientes con labio y paladar hendido utilizando morfometría geométrica y tomografías computarizadas.

Description of facial symmetry in patients with unilateral cleft lip and palate using geometric morphometry and computerized tomography

Stephanie RUIZ¹, Anderson SILVA¹, Mayra CELIS¹, Rocio RUALES¹, Francined PARDO¹, Sofia MORENO², Juan BERMEO³, David GUTIERREZ⁴, Itzjak KADAR⁵.

1. Estudiantes de odontología de la Universidad Antonio Nariño (Popayán, Colombia). 2. Odontóloga pediatra, profesora Facultad de Odontología Universidad Antonio Nariño (Popayán, Colombia). 3. Odontólogo, cirujano oral y maxilo facial, profesor Facultad de Odontología Universidad Antonio Nariño (Popayán, Colombia). 4. Odontólogo, magister en odontología, profesor Facultad de Odontología Universidad Antonio Nariño (Popayán, Colombia). 5. Odontólogo, magister en administración y salud pública, profesor Facultad de Odontología Universidad Antonio Nariño (Popayán, Colombia).

RESUMEN

Objetivo: Describir la asimetría maxilar de pacientes con labio y paladar hendido unilateral utilizando métodos de morfometría geométrica.

Materiales y método: Se aplicaron métodos de morfometría geométrica para analizar imágenes capturadas de reconstrucciones 3D de tomografías computarizadas de 9 pacientes con Labio y Paladar Hendido unilateral promedio de edad 13,7 años; se usó el software Tps Dig2 para la digitalización de 6 landmarks asociados a la conformación maxilar tanto para el lado afectado y el no afectado, TpsPower para muestras pequeñas y TpsPLS para relative warps y consenso, para la superimposición, función de placa delgada y asimetría se utilizó la aplicación ASI del paquete CLIC®, y el análisis de componentes principales se realizó con el software PAST versión 2.17.0.

Resultados: Existe una diferencia estadís-

ticamente significativa ($p < 0,05$) entre la conformación del maxilar del lado afectado y el no afectado. El estudio de asimetría indica distintos grados y diferencias en la naturaleza de la asimetría que caracteriza diferentes deformidades de labio y paladar fisurado unilateral. El análisis de componentes principales demuestra una variabilidad tanto inter como intragrupal y reconoce dos conformaciones que agrupan 4 y 3 pacientes aproximadamente en los dos primeros componentes principales, 39,4% el primero, y el segundo componente 27,5%. Existe una alta correlación entre la conformación del lado no afectado y la conformación del lado afectado $r = 0,93847$. El estudio de alometría indicó que no hay asociación entre la forma y el tamaño.

Conclusiones: El método de Morfometría Geométrica es una herramienta útil clínicamente para valorar conformaciones de maxilar con fines prequirúrgicos. En los pacientes con labio y paladar hendido unilateral, en el lado que no tiene la fisura, igualmente se ve afectado, y su conformación está asociada con la conformación del lado de la fisura. La sutura frontonasal también se ve afectada, y en menor proporción la fronto cigomática.

Palabras claves: Morfometría geométrica,

labio y paladar hendido, tomografía computarizada cone beam.

SUMMARY

Objective: To describe the maxillary asymmetry in patients with single cleft lip and palate by using morphometrics geometric methods.

Materials and Methods: Applied morphometrics geometric methods to analyze images captured from 3D reconstructions of CT scans of 9 patients with unilateral cleft lip and palate, mean age of 13.7 years was used. Tps Dig2 software was used to digitalize 6 maxillary landmarks shaping both the affected and the sides unaffected. TpsPower and TpsPLS to a small sample for relative warps and consensus for superimposition. Thin plate function and asymmetry was used applying ASI-CLIC® package, and the principal component analysis was performed with the PAST software version 2.17.0.

Results: There is a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the conformation of the maxilla on the affected side compared to unaffected. The study of asymmetry indicated different degrees and differences in the nature of the asymmetry that characterizes different deformities of

Recibido para publicación: Noviembre 25 de 2013

Aceptado para publicación: Marzo 23 de 2014

Correspondencia:

D. Gutiérrez, Universidad Antonio Nariño
davidgutierrez@uan.edu.co

unilateral cleft lip and palate. The principal component analysis demonstrates both inter-group variability and recognizes two principal components, 39.4%, to the first component and 27.5% to the second component. There is a high correlation between the formation of the unaffected side and affected side conformation $r = 0.93847$. The thin plate deformation is uniform. The allometry study indicated that there is no association between the shape and size.

Conclusions: Morphometry Geometric method is a useful tool for assessing preoperative maxillary conformations in patients with unilateral cleft lip and palate. The side without the cleft is also affected, and is associated with the formation on the side of the cleft. The frontonasal suture is also affected, in a greater proportion than the fronto zigomatic.

Keywords: Morphometry geometric, cleft palate, lip palate, computed tomography cone beam.

INTRODUCCIÓN

La incidencia mundial de defectos congénitos oscila entre 25 y 62 por cada 1000 recién nacidos. Al menos 53 por cada 1000 individuos nacidos vivos tienen una enfermedad con un importante componente genético que se manifiesta antes de los 25 años de edad. La incidencia de desórdenes congénitos severos que pueden causar la muerte prematura o enfermedades crónicas a lo largo de la vida es de 43 por cada 1000 recién nacidos.

Las hendiduras orofaciales son la deformidad craneofacial más común cuya frecuencia en el mundo es de uno por cada quinientos a setecientos nacidos vivos. Según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) la tasa global para labio y paladar hendido (LPH) varía notablemente, siendo alta en países como Bolivia (25.0:10000), Chile (17.8), Paraguay (15.5) y Ecuador (14.2) y baja en Uruguay (12.2), Venezuela (11.0) y Perú (8.7). En Colombia, se ha reportado una prevalen-

cia de uno por cada mil nacidos vivos (3), siendo los hombres quienes más presentan fisuras de labio o paladar, y el compromiso del labio fisurado es más frecuente en el lado izquierdo que en el derecho.

Las malformaciones orofaciales de labio y paladar hendido presentan una amplia variabilidad de desviaciones morfológicas típicas como la elongación de toda la cara con una rotación posterior, retroinclinación dentoalveolar y un cambio posterior del maxilar (1).

La Morfometría Geométrica (MG) es un grupo de métodos empleados para estudiar las propiedades de las formas y cambios en los sujetos directamente desde sus representaciones geométrica (2). En la biología la MG ha sido útil en el estudio de cráneos de diferentes modelos animales (3) en delfines, (4) en murciélagos, entre muchos otros, y en humanos en estudios genéticos evolutivos (5). Los estudios morfométricos craneofaciales han sido ampliamente descritos desde hace varias décadas, principalmente en estructuras nasolabiales, maxilares, craneales (6). Actualmente la MG se ha incorporado en el área de investigación clínica humana y específicamente en estudios donde han evaluado la conformación craneal desde la perspectiva ortopédica y ortodóntica observando la variabilidad de la forma mandibular en pacientes clase III después de un tratamiento correctivo (7), también se han realizado asociaciones entre mineralización dental y morfología mandibular (8), cirugía ortognática (9), rinoplastia (10), entre otros. En Colombia han sido pioneros en esta área, el grupo de crecimiento y desarrollo craneofacial de la Universidad Nacional con estudios de predicción de la forma mandibular asociada a la conformación maxilar, y más recientemente estudios de dimorfismo.

Por otra parte, en pacientes LPH se han realizado algunos estudios de asimetría con TAC utilizando morfometría tradicional (11) tales como asimetrías nasales unilaterales (12) y estética de la sonrisa (13); y con MG, análisis de contornos faciales (14),

estudios de forma del paladar (1), asociación con caracteres faciales parentales (15), diferencias nasolabiales postquirúrgicas (16), entre otros. La realización de estos estudios permiten entender los pacientes LPH, las consecuencias morfológicas de fisuras faciales, las anomalías en la formación de paladar y el arco dentoalveolar, y una posibilidad de plantear herramientas de uso clínico previas a las diferentes cirugías a las que se someten estos pacientes.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la asimetría del lado afectado con respecto al no afectado de pacientes LPH unilaterales con métodos de morfometría geométrica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los análisis de morfometría geométrica (MG) se efectuaron sobre imágenes 2D tomadas de renderizaciones tridimensionales de tomografía cone beam (slides=1 mm) de cráneo completo de 9 pacientes entre los 6 y los 18 años de edad, cuya edad promedio es de 13,7 años, con labio fisurado y paladar hendido unilateral, seleccionados a conveniencia según criterios de inclusión con previa aceptación de consentimiento informado del responsable legal, y aprobación del comité de ética de la facultad de odontología de la Universidad Antonio Nariño.

Las imágenes se manipularon en profundidad, densidad e iluminación con el software The Medical Imaging Interaction Toolkit MITK© versión 2013.03.02 para reconstrucciones 3D de imágenes DICOM. Se ubicaron un total de 6 landmark, de los cuales eran 4 landmark tipo I, y 2 tipo II, (6, 17): 1. Sutura Fronto Nasal (FN), 2. Sutura Cigomatico Temporal (FZS), 3. Angulo Lateral de la Orbita (ALO) 4. Agujero Infraorbitario (IO), 5. Angulo Triangulo Piramidal (ATP), 6. Vomer (V) (Figura 1); para evaluar el error intraobservador asociado con la ubicación de los landmarks, se compararon las configuraciones de puntos obtenidas en las sucesivas series, aplicando la prueba de repetibilidad, con la utilidad

VAR del programa CLICK® para análisis de MG. En particular, se efectuaron análisis de componentes principales para cada serie de observación y se comparó la distribución de los individuos en el espacio de los cuatro primeros componentes.

Dado que el error en el registro de las coordenadas de los landmarks y de los contornos descritos por los semilandmarks puede afectar considerablemente los resultados de los análisis estadísticos efectuados en el presente trabajo, se realizó una estimación de su naturaleza y magnitud. Con el fin de eliminar el error interobservador, el registro de las variables fue realizado por un único observador.

Los puntos anatómicos seleccionados fueron convertidos a coordenadas en un plano bidimensional con el programa tpsDig2, que también permitió establecer la escala de las imágenes a partir de las medidas de referencia. Con los landmarks posicionados se obtuvo una matriz de coordenadas que fue procesada mediante el Análisis Generalizado de Procrustes (GPA); esto se logró con el programa tpsuper, quien también generó las variables de tamaño y conformación que fueron utilizadas posteriormente para análisis morfológicos. El programa utilitario tpsUtil facilitó la construcción, modificación y transformación de archivos con extensiones .tps, .ntm, .nts y .txt.

Para medir la variación en la forma dentro y entre las muestras analizadas, se calcularon los componentes principales o relative warps a partir de las coordenadas superpuestas, utilizando el programa tpsDig2 version 1.44.

El análisis de componentes principales se realizó con el software libre de estadística para MG, PAST versión 2.17.0, así mismo, para evaluar la existencia de diferencias significativas en la forma media entre las muestras se realizó un análisis multivariado de la varianza, empleando los primeros componentes principales como variables de forma seleccionando los que explican un porcentaje mayor al 1% de la variación

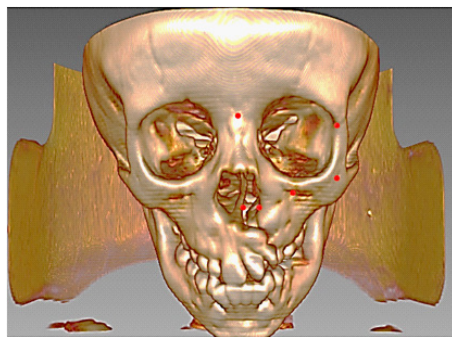


Figura 1. Landmarks ubicados en imagen de TC: (FN)Sutura Frontonasal, (FZS) Sutura Cigomático Temporal, (ALO)Ángulo Lateral de la Órbita, (IO) Agujero Infraorbitario, (ATP) Ángulo Triangulo Piramidal, (V) Vómer.

y que en conjunto suman el 90% del total de variación de la forma.

RESULTADOS

Se utilizó el Análisis de componentes principales ACP para evaluar la variabilidad. El ACP (Tabla 1) muestra que los cuatro primeros componentes principales explican un acumulado del 91,81% de la varianza total, siendo el primer componente 39,443%, el segundo componente 27,46%, el tercer componente 14,78% y el cuarto componente 10,117% de la varianza.

El modelo resume la mayor variación con los dos primeros componentes principales que acumulan un 66,911%, y aunque los dos grupos tienen variación, es mucho mayor en el lado del defecto.

El gráfico de componentes principales el CP 1 es el eje x y el CP 2 el eje y, se observa una agrupación que reúne a los pacientes 2, 3, 4, 7 y 9 que expresa una similitud de conformación del lado no afectado (Figura 4), pero para el lado afectado en la misma área solo se encuentran el 2, 3 y 4; estos pacientes presentan menor variabilidad tanto intergrupar como intragrupal. Mediante la función de placa delgada, es posible describir las variaciones de la forma según la posición e las configuraciones, observando que el landmark FN es el que presenta más

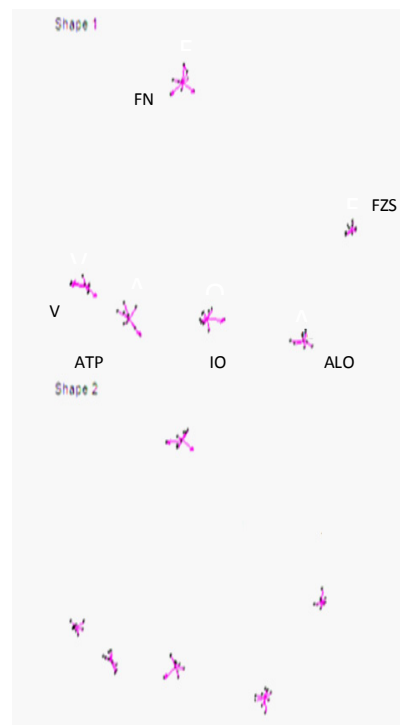


Figura 2. Distancias de Mahalanobis. Lado Afectado Arriba y Lado no afectado abajo. (FN) Sutura Frontonasal, (FZS) Sutura Cigomático Temporal, (ALO)Ángulo Lateral de la Órbita, (IO) Agujero Infraorbitario, (ATP) Ángulo Triangulo Piramidal, (V) Vómer.

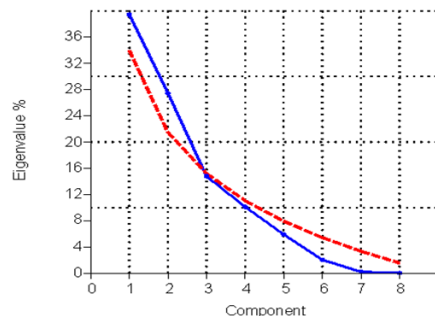


Figura 3. Distribución de la variabilidad en los 8 componentes principales. En azul se muestra el lado afectado y en rojo el no afectado.

variabilidad en lado afectado como en el no afectado tanto a nivel grupal como intergrupar; el landmark FZS se muestra como el punto más estable por su menor dispersión en las dos configuraciones (lado afectado y no afectado), los puntos AP y V del lado no afectado se muestran menos dispersos el uno del otro en comparación

con los del lado afectado, observando mayor variabilidad a nivel intra e intergrupar, y se representan mejor en el gráfica entre landmark y el consenso (distancias de Mahalanobis) (Figura 2).

Todos los landmarks presentan variabilidad de asimetría, donde el landmak ALO con respecto a los demás es el menos variable seguido del landmak ATP, que se encuentran cercanos a la línea de simetría; contrario a esto, la gráfica muestra que el punto V es el que presenta mayor variabilidad alejado de la línea de simetría.

El paciente con mayor variabilidad entre las dos conformaciones fue el 8 y el de menor variabilidad el 3 (resultados no mostrados). El coeficiente de correlación $r=0,93847$ con mayor tendencia a 1 o sea a ser perfecta positiva.

DISCUSION

La MG aplicada a la clínica en el área de odontología se ha descrito desde hace algunos años, especialmente en ortodoncia(7), cirugía maxilofacial (9) y odontología forense (8).

El presente estudio comprueba la variabilidad entre una conformación del lado afectado contra el lado no afectado de pacientes con LPH unilateral, y los resultados son consistentes con los reportados en un estudio donde utilizaron Tomografía Computarizada en pacientes LPH (11) donde presentan la mayor variabilidad o deformación en la fosa nasal y la región maxilar adyacente. También reportan que la variable con mayor varianza es la espina nasal anterior encontrándose desviada hacia el lado no afectado en un 73,3% y una desviación media de 2.84 ± 3.90 mm del lado no afectado.

Aunque ese landmark no se tuvo en cuenta en el presente estudio, si se observó el vómer, y la pared de la fosa nasal, con diferencias importantes pero no tan marcadas, esto debido posiblemente a que se estudia una conformación y no un landmark indi-

CP	Eigenvalue	% varianza	Acumulado
1	0,0020630	39,443	39,443
2	0,0014366	27,468	66,911
3	0,0007731	14,782	81,693
4	0,00052992	10,117	91,81
5	0,00030908	5,9093	97,719
6	0,00010664	2,0388	99,758
7	1,10E-05	0,20982	99,9679
8	1,73E-06	0,03302	100,000

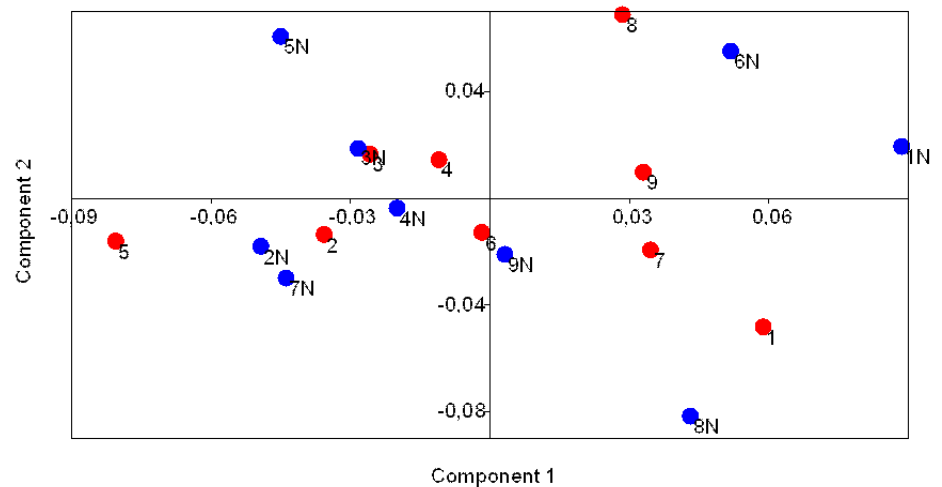


Figura 4. Gráfico de componentes principales. En el eje x el primer componente y en el y el segundo. En azul se muestran el lado afectado y en rojo el lado no afectado

vidualmente. Por otra parte, en cuanto a la muestra aparentemente pequeña ($n=9$) es consistente con la prevalencia de LPH en la ciudad de Popayán $0,8 \times 1.000$ nacidos vivos, equiparable con los analizados en el departamento de desordenes craneofaciales en San Juan de Puerto Rico ($n=10$) donde validaron el n para estudios de MG (18), también es similar en proporción ($n=15$), a la utilizada en estudio de asimetría de LPH con morfometría tradicional realizada en Chandigarh, India(11), o los evaluados en república Checa ($n=29$) donde incluyeron defectos bilaterales, simples y combinados (1).

La evaluación de la asimetría en anomalías del desarrollo ha sido estudiada desde diferentes enfoques (19) y en LPH, en

conformación general, en estudio de forma del paladar (1) y asociada a caracteres de los padres (15). El número total de landmarks utilizados en el estudio fueron 6 consistentes con los analizados en una investigación de asimetría en paladar en pacientes LPH (1) donde utilizaron 4 landmarks, y también proporcional con los 15 utilizados por en un estudio de variabilidad de cráneo completo (20), y 16 que utilizaron en evaluación de asociación parental de forma facial de pacientes LPH (21) pero verdaderamente pocos en comparación con los 44 landmarks y 147 semilandmarks (22) descritos en un análisis de variación craneofacial ontogénica.

Las distancias pueden ser usadas en análisis multivariados como distancias Euclidianas.

Por otra parte la forma es establecida característicamente a cada muestra según su configuración de landmarks (23).

En los datos, el semilandmark ATP calculado a partir de la fosa nasal, se presenta con una mayor variabilidad en los pacientes 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 8 que corresponden a hombres y más estable en los pacientes 7 y 9 que son mujeres; lo que se corrobora por los datos reportados en un estudio donde evalúan la apertura piriforme en pacientes sin deformidades, concluyendo un significativo dimorfismo sexual(24) cuyos resultados fueron 24.00 mm (± 1.77) en mujeres y 25.32 mm (± 1.86) en hombres. La medida PAL fue de 32.54 mm (± 2.70) en mujeres y 35 mm (± 3.07) en hombres.

La variabilidad, asociada a la forma y tamaño de paladar en pacientes LPH unilateral(1) reporta un 66,8% en los dos primeros CP, casi idéntica a la reportada en el presente estudio, que fue 66,911%, pero muy distante de la variabilidad reportada en la apertura piriforme (24) que sumaban los dos primeros PC 46,32%, lo que podría explicarse porque en nuestro estudio se utilizaron otros landmarks más estables.

En un estudio donde en condiciones controladas se manipularon factores ambientales en pollos, generaron una consistente malformación, evaluada con MG (25) el fenotipo resultante puede verse afectado por diferentes factores que pueden alterar en mayor cuantía un landmark, pero hay algunos que son bastante estables como los asociados al condrocáneo y más susceptibles los del viscerocráneo (20) apoyando los resultados encontrados, en los que los landmarks variables estaban asociados con las suturas, reconocidas como centros importantes de señales de inducción de crecimiento y desarrollo craneofacial (26) y que su variabilidad es menor según los patrones de crecimiento asociados a la edad de los individuos (6).

Para terminar, los autores sugieren aumentar la muestra y realizar un estudio de morfometría geométrica en 3D como

una mejor herramienta de apoyo previo a las cirugías reconstructivas programadas, como lo realizado en pacientes indicados para cirugía ortognática (9) y estética labial (18); también se sugiere incluir más variables sociodemográficas, otras asociadas a la técnica quirúrgica como la fecha de realización, para procesarlos con análisis multivariado.

CONCLUSIONES

Este estudio demostró el uso de una técnica no invasiva con tomografía computarizada (TC 3D) para facilitar la comparación objetiva de defectos de labio fisurado. Se identificaron diferencias significativas entre los niños con fisuras unilaterales de labio y paladar entre el lado afectado y el lado sano.

Existe una aparente compensación de otras zonas distales al área más afectada por el defecto, tales como la órbita y las suturas FN y FZS, que también tienen variabilidad, y que deben ser vistas con mayor detenimiento para la evaluación quirúrgica.

El desarrollo de las conformaciones mediante landmarks pertinentes para establecer el carácter normal de la cara dentro de la población dada debería ser visto como un requisito previo para la comparación de los resultados quirúrgicos.

El sistema 3D ofrece una posible solución a la normalización de problemas de los métodos de interpretación de los resultados antes de cirugía y durante el seguimiento. Esto facilitará una objetiva comparación de los resultados de las diferentes técnicas quirúrgicas y tiempos de reparación de fisura en el futuro.

CONFLICTO DE INTERES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen especialmente a los pacientes y familiares que colaboraron

con el presente estudio, así como al centro de Occidente CIMO que realizó las tomografías

REFERENCIAS

1. Bejdova S, Krajicek V, Peterka M, Trefny P, Velemínska J. Variability in palatal shape and size in patients with bilateral complete cleft lip and palate assessed using dense surface model construction and 3D geometric morphometrics. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(3):201-8.
2. Toro I. MV, Manriquez Soto G, Suazo Galdames I. Morfometría Geométrica y el Estudio de las Formas Biológicas: De la Morfología Descriptiva a la Morfología Cuantitativa. *International Journal of Morphology.* 2010;28(4):977-90.
3. Pares-Casanova PM, Fabre L. Size and Shape Variability in the Skull of the Bottlenose Dolphin, Tursiops. *Anat Histol Embryol.* 2013.
4. Bornholdt R, Oliveira LR, Fabian ME. Size and shape variability in the skull of *Myotis nigricans* (Schinz, 1821). *Braz J Biol.* 2008;68(3):623-31.
5. Martínez-Abadías N, Esparza M, Sjøvold T, González-José R, Santos M, Hernández M, et al. Pervasive genetic integration directs the evolution of human skull shape. *Evolution.* 2012;66(4):1010-23.
6. Farkas LG, Posnick JC, Hrečko TM, Pron GE. Growth patterns of the nasolabial region: a morphometric study. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992;29(4):318-24.
7. Alarcon JA, Bastir M, Rosas A, Molero J. Chincup treatment modifies the mandibular shape in children with prognathism. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;140(1):38-43.
8. Coquerelle M, Bayle P, Bookstein FL, Braga J, Halazonetis DJ, Katina S, et al. The association between dental mineralization and mandibular form: a study combining additive conjoint measurement and geometric morphometrics. *J Anthropol Sci.* 2010;88:129-50.
9. Cakirer B, Dean D, Palomo JM, Hans MG. Orthognathic surgery outcome analysis: 3-dimensional landmark geometric morphometrics. *Int J Adult Orthodon*

- Orthognath Surg. 2002;17(2):116-32.
10. López B, Toro V, Schilling A, Suazo Galdames I. Evaluación del Perfil Nasal Mediante Morfometría Geométrica en una Muestra de Población Chilena: Implicancias Clínicas y Forenses. *International Journal of Morphology*. 2012;30(1):302-8.
 11. Suri S, Utreja A, Khandelwal N, Mago SK. Craniofacial computerized tomography analysis of the midface of patients with. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;134(3):418-29.
 12. Freeman AK, Mercer NS, Roberts LM. Nasal asymmetry in unilateral cleft lip and palate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(4):506-12.
 13. Batwa W, McDonald F, Cash A. Lip Asymmetry and Smile Aesthetics. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012.
 14. Hood CA, Bock M, Hosey MT, Bowman A, Ayoub AF. Facial asymmetry--3D assessment of infants with cleft lip & palate. *Int J Paediatr Dent*. 2003;13(6):404-10.
 15. Otero L, Bermudez L, Lizarraga K, Tangco I, Gannaban R, Meles D. A comparative study of facial asymmetry in philippine, colombian, and ethiopian families with nonsyndromic cleft lip palate. *Plast Surg Int*. 2012;2012:580769.
 16. Bilwatsch S, Kramer M, Haeusler G, Schuster M, Wurm J, Vairaktaris E, et al. Nasolabial symmetry following Tennison-Randall lip repair: a three-dimensional approach in 10-year-old patients with unilateral clefts of lip, alveolus and palate. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006;34(5):253-62.
 17. Nechala P, Mahoney J, Farkas LG. Maxillozygional anthropometric landmark: a new morphometric orientation point in the upper face. *Ann Plast Surg*. 1998;41(4):402-9.
 18. Singh GD, Levy-Bercowski D, Santiago PE. Three-Dimensional Nasal Changes Following Nasoalveolar Molding in Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate: Geometric Morphometrics. 2009.
 19. Claes P, Walters M, Vandermeulen D, Clement JG. Spatially-dense 3D facial asymmetry assessment in both typical and disordered. *J Anat*. 2011;219(4):444-55.
 20. Manríquez G, González-Bergás FE, Salinas JC, Espouey O. Deformación Intencional del craneo en poblaciones arqueológicas de Arica, Chile: Analisis preliminar de morfometría geométrica con uso de radiografías craneofaciales. *Chungará (Arica)*. 2006;38(1):13-34.
 21. Weinberg SM, Naidoo SD, Bardi KM, Brandon CA, Neiswanger K, Resick JM, et al. Face shape of unaffected parents with cleft affected offspring: combining three-dimensional surface imaging and geometric morphometrics. *Orthod Craniofac Res*. 2009;12(4):271-81.
 22. Mitteroecker P, Gunz P, Bookstein FL. Heterochrony and geometric morphometrics: a comparison of cranial growth in Pan. *Evol Dev*. 2005;7(3):244-58.
 23. Pavlinov I, Mikesheva NG. [Principles and methods of geometric morphometrics]. *Zh Obshch Biol*. 2002;63(6):473-93.
 24. Moreddu E, Puymerau L, Michel J, Achache M, Dessi P, Adalian P. Morphometric measurements and sexual dimorphism of the piriform aperture in. *Surg Radiol Anat*. 2013.
 25. Smith FJ, Hu D, Young NM, Lainoff AJ, Jamniczky HA, Maltepe E, et al. The effect of hypoxia on facial shape variation and disease phenotypes. *Dis Model Mech*. 2013;(epub ahead of print).
 26. Khonsari RH, Di Rocco F, Arnaud E, Sanchez S, Tafforeau P. High-resolution imaging of craniofacial sutures: new tools for understanding the origins of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(9):1465-9.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

Ruiz S, Silva A, Celis M, Ruales R, Pardo F, Moreno S, Bermeo J, Gutiérrez D, Kadar I. Descripción de la simétrica facial en pacientes con labio y paladar hendido utilizando morfometría geométrica y tomografías computarizadas. *Rev. estomatol*. 2014; 22(1):20-25.